



(19)

## CH EXPOSÉ D'INVENTION

(11)

553 799

R

- (21) Numéro de la demande: 17017/72  
(61) Additionnel à:  
(62) Demande scindée de:  
(22) Date de dépôt: 22. 11. 1972, 16¼ h  
(33) (32) (31) Priorité: USA, 23. 11. 1971 (201569)

- Brevet délivré le 31. 7. 1974  
(45) Exposé d'invention publié le 13. 9. 1974

- (54) Titre: **Procédé de préparation de pyrazolo[3,4-b]pyridines**

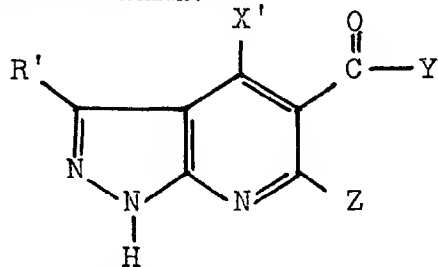
- (73) Titulaire: E.R. Squibb & Sons, Inc., Princeton (N.J., USA)

- (74) Mandataire: Kirker & C<sup>te</sup>, Genève

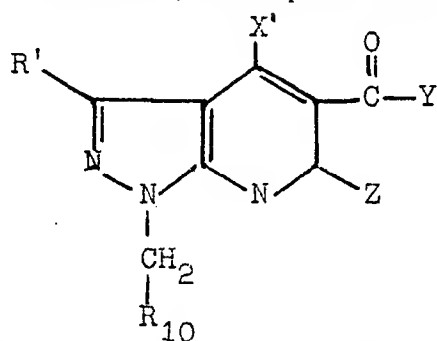
- (72) Inventeur: Theodor Denzel, Nürnberg (République fédérale d'Allemagne)

La présente invention a pour objet un procédé de préparation de composés ayant le noyau pyrazolo [3,4-b] pyridine, n'étant pas substitués en position 1, c'est-à-dire qu'il n'y a qu'un hydrogène libre et pas d'autres substituants sur l'atome d'azote dans cette position, et ayant divers substituants en position 4 et un groupe carbonyle fixé en position 5. La position 3 peut être non substituée ou substituée. La position 6 est de préférence, mais pas nécessairement, non substituée. Le substituant en position 4 peut être un radical hydroxy, halogéno, alcoxy inférieur, amino acyclique ou hétérocyclique du type décrit ci-dessous ou un groupe hydrazino. En la position 5, le groupe carbonyle fixé à l'atome de carbone du noyau peut porter un groupe hydroxyle, alcoxy inférieur, phényle ou phényle substitué ou amino acyclique ou hétérocyclique du type précité.

Les composés qui sont préparés par le procédé selon l'invention répondent à la formule:

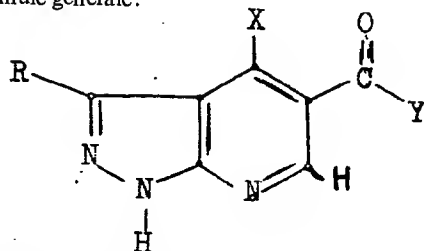


dans laquelle R' et Z sont chacun de l'hydrogène ou un substituant X' est un substituant et Z est un substituant; ce procédé est caractérisé en ce qu'on oxyde un composé de formule:

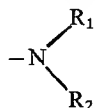


dans laquelle R<sub>10</sub> est un radical aryle ou hétérocyclique, au moyen d'un oxyde métallique.

Plus particulièrement, on peut préparer selon ce procédé des pyrazolo [3,4-b] pyridines, qui sont non substituées en position 1, de formule générale:



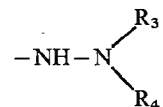
dans laquelle R est un atome d'hydrogène, un groupe phényle ou alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>; X est un groupe hydroxy, un radical halogéno (de préférence chloro), un groupe alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> ou amino acyclique ou hétérocyclique de formule



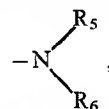
où R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont chacun un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, alcényle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, alcanoylé en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, phényle, phényle substitué (par exemple que le noyau phényle

contient un ou deux substituants simples y compris alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, halogéno, trifluorométhyle, amino ou carboxy, de préférence un des trois derniers substituants), phényle-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>), di-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>)-amino alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, ou phényle-<sup>5</sup> (alcanoylé en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>) éventuellement substitué (où le groupe phényle a les substituants précités), par exemple benzoylé substitué ou non. Le groupe basique -NR<sub>1</sub>R<sub>2</sub> peut aussi former un noyau hétérocyclique ayant 5 ou 6 membres dans lequel un atome d'azote supplémentaire est présent, c'est-à-dire des groupes pyrro-<sup>10</sup> lidino, pipéridino, pyrazolyle, pyrimidinyle, pyridazinyle, dihydropyridazinyle ou pipérazinyle. Y est un groupe hydroxyle, alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, phényle ou phényle substitué (les substituants du groupe phényle étant les mêmes ou précités).

On peut obtenir un composé dans lequel X est un groupe <sup>15</sup> hydrazino



dans lequel R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont chacun un atome d'hydrogène, un <sup>20</sup> groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> ou phényle, à partir du composé précédent dans lequel X est un groupe alcoxy ou un radical chloro. On peut obtenir des hydrazones à partir de l'hydrazine, dans laquelle R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> sont des atomes d'hydrogène par réaction avec un <sup>25</sup> aldéhyde ou une cétone. On peut obtenir un composé dans lequel Y est un groupe amino



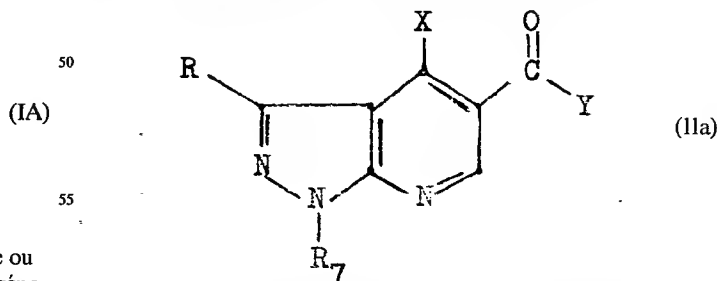
<sup>30</sup> dans lequel R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> ont la même signification que R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>, à partir du composé précédent dans lequel Y est un groupe alcoxy ou un atome de chlore.

Les groupes alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> dans n'importe lequel des groupes précédents sont des groupes hydrocarbure à chaîne droite <sup>35</sup> ou ramifiée tels que méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, tert.-butyle, etc. Les groupes alcényle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> sont des groupes analogues ayant une double liaison. Les références aux groupes alcoxy concernent des groupes éther portant des groupes alcoyle du type précédent.

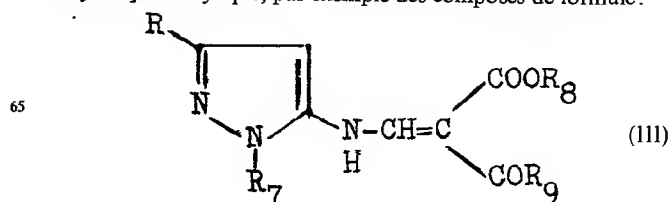
<sup>40</sup> Les quatre halogènes sont envisagés mais on préfère le chlore et le brome, surtout le premier.

Les groupes alcanoylé inférieur sont les groupes acyle des acides gras en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>.

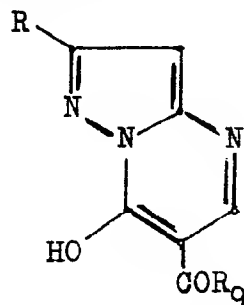
On peut préparer les pyrazolo[3,4-b]pyridines du type décrit <sup>45</sup> plus haut et notamment les pyrazolo[3,4-b]pyridines qui correspondent à la formule I, mais qui portent un substituant sur l'atome d'azote en position 1, par exemple ceux de formule:



directement par cyclisation, ou à partir de composés formés par <sup>50</sup> cyclisation, des esters d'acide 1-substitué-[(5-pyrazolyl)amino]-méthylène]carboxylique, par exemple des composés de formule:

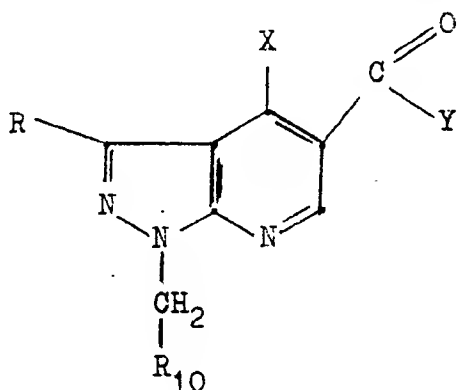


dans laquelle R a la signification ci-dessus, R<sub>7</sub> est un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, phényle ou phényl-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>), R<sub>8</sub> est un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> et R<sub>9</sub> est un groupe alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, phényle ou phényl substitué. Ce procédé ne réussit pas pour la préparation des pyrazolo[3,4-b]pyridines 1-non substituées parce que des esters d'acide (pyrazolylamino)-méthylène-carboxylique tels que ceux de formule III dans laquelle il y a un atome d'hydrogène sur l'atome d'azote au lieu du groupe R<sub>7</sub> donnent, lors de la cyclisation, des pyrazolo-pyrimidines de formule:



(IV)

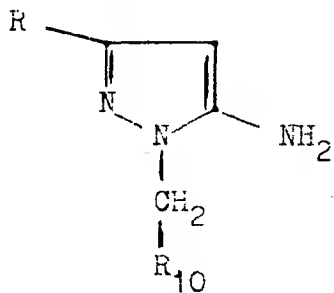
Pour préparer des pyrazolo[3,4-b]pyridines 1-non-substituées portant des substituants en positions 4 et 5, à savoir les composés de formule I, on a maintenant trouvé qu'il est nécessaire d'utiliser une 1-arylméthylpyrazolo[3,4-b]pyridine ou une 1-hétérométhylpyrazolo[3,4-b]pyridine, par exemple un composé de formule:



(V)

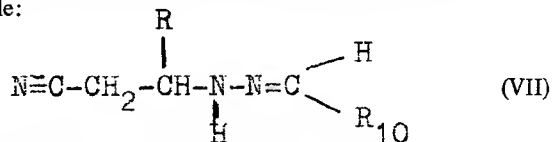
dans laquelle R, X et Y ont la signification ci-dessus. R<sub>10</sub> est un noyau aromatique carbocyclique monocyclique ou bicyclique ou un noyau hétérocyclique ayant 5 ou 6 membres, contenant de l'azote, de l'oxygène ou du soufre tel que phényle, naphthyle, furyle (qu'on préfère), thiényl, pyrrolyl, pyrazolyle, pyridyle, pyrimidyle, pyrazinyle, pyridazinyle, etc. La cyclisation de cette manière donne le noyau ayant le système de noyau désiré, et celui associé au stade d'oxydation décrit ci-après pour enlever le groupe -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, donne la configuration pyrazolo[3,4-b]pyridine désirée n'ayant pas de substituant en position 1. On peut obtenir des variantes des groupes X et Y à certains stades décrits ci-après.

Les composés de formule II ayant le groupe arylméthyle ou hétérométhyle en position 1, qui sont oxydés selon la présente invention pour obtenir les pyrazolo[3,4-b]pyridines 1-non-substituées, sont dérivés d'un 5-aminopyrazole de formule:



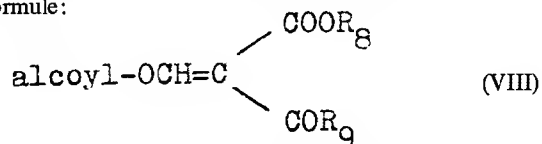
(VI)

dans laquelle R et R<sub>10</sub> ont la signification ci-dessus, qu'on peut préparer par le procédé décrit dans le brevet britannique N° 1057740, par la fermeture du noyau d'une aldéhydehydrazone de formule:



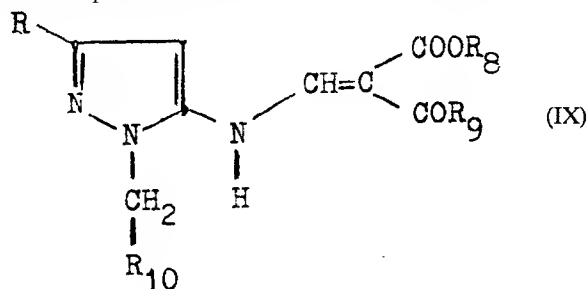
(VII)

On peut conduire cette cyclisation en chauffant à une température d'environ 90° à 130° C, dans un solvant organique liquide inerte, par exemple un alcool tel que le méthanol, l'éthanol, le butanol, etc., de préférence en présence d'un catalyseur tel qu'un alcoolate de métal alcalin, par exemple le butylate de sodium. On fait réagir ce 5-aminopyrazole avec un ester d'acide alcoxyméthylénecarbo-



(VIII)

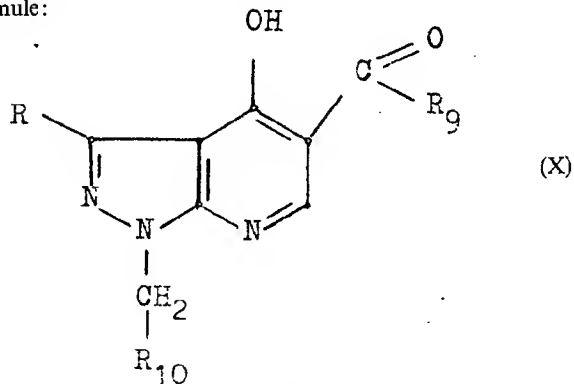
On peut conduire cette réaction en chauffant les réactifs à une température de l'ordre de 120° C pendant plusieurs heures et l'on obtient un composé de formule:



(IX)

Les esters d'acide alcoxyméthylénecarboxique de formule VIII sont des composés connus et on peut les préparer comme le diéthylester d'acide éthoxyméthylénemalonique [Organic Syntheses 28, 60-2 (1948)].

La cyclisation du composé de formule IX donne un composé de formule:



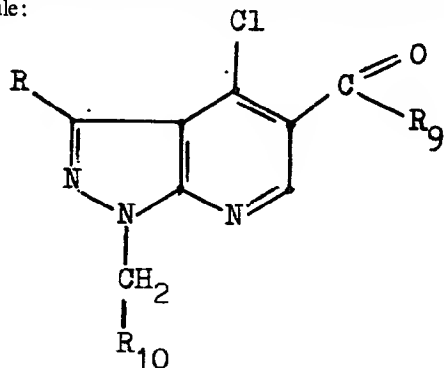
(X)

On peut conduire cette réaction de cyclisation en chauffant le composé de formule IX dans un solvant organique inerte tel que le diphenyléther, etc., à une température d'environ 230 à 260° C pendant plusieurs heures, tandis qu'on sépare, par exemple par distillation, l'alcool formé. On sépare alors le produit du solvant, par exemple par distillation fractionnée.

Selon une variante on peut aussi conduire la cyclisation du composé de formule IX en le chauffant dans de l'acide polyphosphorique à une température d'environ 150° C pendant 5 heures. On sépare alors le produit par dilution avec l'eau.

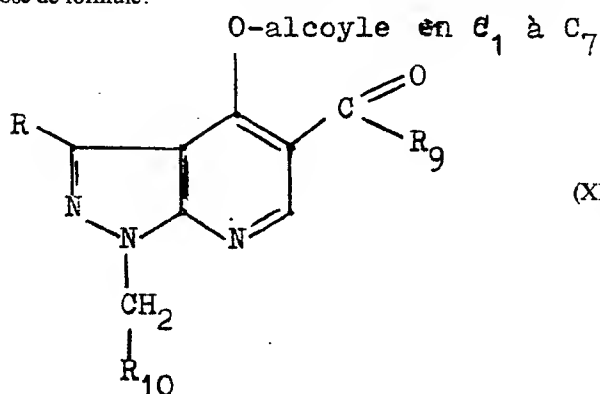
Selon un autre procédé de cyclisation des composés de formule IX, on chauffe le produit à reflux avec de l'oxychlorure de phosphore pendant 15 heures. On sépare l'excès d'oxychlorure de

phosphore par distillation et on sépare le composé en traitant le résidu avec de l'eau glacée. Selon ce procédé, le produit obtenu a la formule:



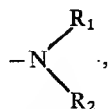
Au lieu de cycliser un composé de formule IX avec l'oxychlorure de phosphore, on peut, selon une variante, préparer un composé de formule XI par chloration d'un produit de formule X avec un chlorure d'acide inorganique tel que le chlorure de thionyle ou l'oxychlorure de phosphore.

La réaction d'un composé de formule X avec un halogénure d'alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> approprié en présence d'un carbonate de métal tel que le carbonate de potassium donne un composé dans lequel X est un groupe alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, par exemple un composé de formule:

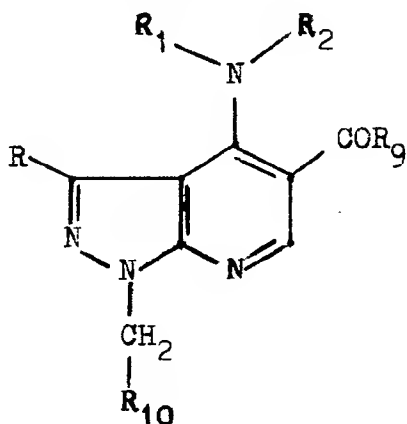


Au lieu d'alcoyler, on peut aussi synthétiser un composé de formule XII en faisant réagir un produit de formule XI avec un alcoolate de sodium ou de potassium correspondant.

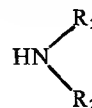
On peut maintenant préparer un composé dans lequel X est le groupe amino



par exemple un composé de formule:



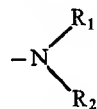
en faisant réagir un composé de formule XII ou de formule XI avec une amine primaire ou secondaire



(XI)

On prépare maintenant la pyrazolo[3,4-b]pyridine non substituée en position 1 selon la présente invention, en oxydant un composé de formule II, X, XI, XII ou XIII avec un agent d'oxydation qui est un oxyde métallique, de préférence dans un solvant organique inerte à une température comprise entre environ 110 et 160°C. On enlève le groupe sur l'atome d'azote en position 1, et on obtient un composé de même formule mais ayant un atome d'hydrogène sur l'atome d'azote en position 1. Les agents d'oxydation qui sont un oxyde métallique incluent des oxydes de métaux tels que le sélénium ou le chrome à leur valence la plus élevée, par exemple le bioxyde de sélénium, la permanganate de potassium, le bichromate de potassium, l'anhydride chromique, etc.; on préfère le bioxyde de sélénium. Des solvants organiques pour la réaction d'oxydation incluent par exemple le diéthylène-glycoldiméthyléther, l'acide acétique, etc.

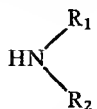
Selon une variante, on peut obtenir un composé dans lequel X est un radical chloro, alcoxy inférieur ou



(XII)

c'est-à-dire un composé de formule XI, XII et XIII, mais ayant un atome d'hydrogène en position 1 au lieu du groupe -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, en séparant le groupe -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub> d'un composé de formule X par la réaction d'oxydation décrite plus haut. On traite ce composé de formule X, mais qui est maintenant non-substitué en position 1, avec un chlorure d'acide inorganique, tel que l'oxychlorure de phosphore ou le chlorure de thionyle comme décrit plus haut pour obtenir un composé 1-non-substitué-4-chloro correspondant à la formule XI. On peut maintenant alcoyler ce composé de formule XI avec un alcoolate de métal alcalin comme décrit plus haut pour obtenir un composé 1-non-substitué-4-alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> de formule XII.

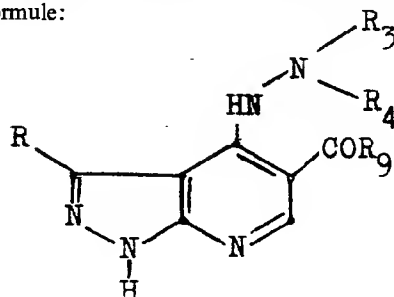
Lorsqu'on traite le composé de formule XII 1-non-substitué avec une amine primaire ou secondaire



comme décrit plus haut, on obtient un composé 1-non-substitué-4-amino de formule XIII.

On peut préparer un composé dans lequel Y est un groupe hydroxyle par saponification de l'ester correspondant avec un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de sodium.

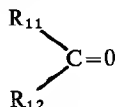
Lorsqu'on a obtenu une 1-non-substitué-pyrazolo[3,4-b]pyridine ayant un radical 4-halogéno ou un groupe 4-alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, par exemple un composé de formule XI ou de formule XII, mais sans le groupe -CH<sub>2</sub>-R<sub>10</sub>, on peut alors préparer une hydrazine de formule:



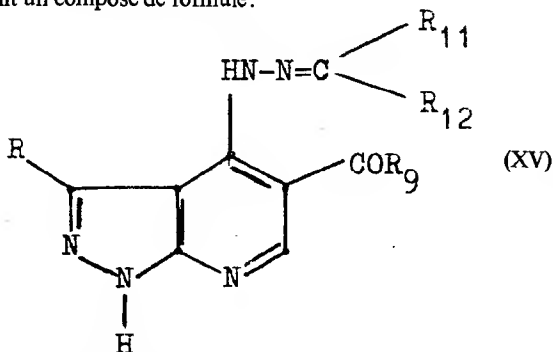
(XIV)

en faisant réagir un composé 1-non-substitué de formule XI ou de formule XII avec l'hydrazine appropriée dans un solvant tel qu'un alcool. Il est parfois avantageux d'utiliser un autoclave.

Par la réaction d'un composé de formule XIV, dans laquelle  $R_3$  et  $R_4$  sont tous les deux des atomes d'hydrogène, avec l'aldéhyde ou la cétone approprié

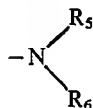


on obtient un composé de formule :



$R_{11}$  est un atome d'hydrogène, un groupe alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$ , hydroxy-alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$ , phényle, phényle substitué, phényl-alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$  ou (phényle substitué)-alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$ ;  $R_{12}$  est un groupe alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$ , phényle, hydroxy-alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$ , phényle substitué, phényle-alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$  ou (phényle substitué)-alcoyle en  $C_1$  à  $C_7$ , et  $R_{11}$  et  $R_{12}$  ensemble sont un groupe cyclo-alcoyle. Les groupes phényle substitués sont les précités.

On peut préparer un composé de formule IA dans laquelle Y est un groupe amino



en faisant réagir l'acide carboxylique correspondant, c'est-à-dire dans lequel Y est un groupe hydroxyle, avec un chlorure d'acide inorganique, suivi du traitement avec l'amine primaire ou secondaire appropriée.

Les divers produits finals obtenus par le procédé de l'invention sont utiles localement comme agents antimicrobiens, par exemple pour combattre des infections dues à des micro-organismes tels que *Staphylococcus aureus*, et aussi comme agents dépressifs du système nerveux central pour soulager les états d'angoisse et de tension.

Les exemples suivants illustrent l'invention et des formes d'exécution préférées. On peut obtenir d'autres produits de la même manière en modifiant les ingrédients de manière appropriée. Toutes les températures sont en degrés centigrade.

#### Exemple 1:

Ethylester d'acide 4-butylamino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.

#### A (a) Diéthylester d'acide [[[1-(2-furyl)méthyl-3-méthyl-5-pyrazolyl]amino]méthylène]malonique.

On chauffe 177 g (1 mole) de 1-(2-furyl)méthyl-3-méthyl-5-aminopyrazole et 216 g (1 mole) de diéthylester d'acide éthoxyméthylénemalonique à 130°C jusqu'à ce qu'on ait chassé par distillation la quantité théorique d'alcool. On recristallise l'huile restante, c'est-à-dire le diéthylester d'acide [[[1-(2-furyl)méthyl-3-méthyl-5-pyrazolyl]amino]méthylène]malonique dans le méthanol; on obtient 305 g (rendement de 88%) qui fondent à 95°C.

#### (b) Ethylester d'acide 4-hydroxy-1-(2-furyl)méthyl-3-méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.

On dissout 347 g (1 mole) de diéthylester d'acide [[[1-(2-furyl)méthyl-3-méthyl-5-pyrazolyl]amino]méthylène]malonique dans 1 litre de diphenyléther et on chauffe à 240°C pendant 2 heures. On chasse par distillation continue l'éthanol formé. On sépare le solvant sous vide. L'éthylester d'acide 4-hydroxy-1-(2-furyl)méthyl-3-méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique reste et on le recristallise dans le méthanol; on obtient 182 g (rendement de 60%); il fond à 82°C.

#### (c) Ethylester d'acide 4-éthoxy-1-(2-furyl)méthyl-3-méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.

On met en suspension 150 g (0,5 mole) d'éthylester d'acide 4-hydroxy-1-(2-furyl)méthyl-3-méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique, 140 g de carbonate de potassium et 155 g d'iodure d'éthyle dans 500 ml de diméthylformamide et on chauffe en agitant à 60°C pendant 10 heures. A ce moment, on filtre l'excès de carbonate de potassium et l'iodure de potassium précipité. On dilue le filtrat avec 500 ml d'eau. L'éthylester d'acide 4-éthoxy-1-(2-furyl)méthyl-3-méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique précipite et on le recristallise dans l'hexane; on obtient 125 g (rendement de 76%); il fond à 82°C.

#### (d) Ethylester d'acide 4-butylamino-1-(2-furyl)méthyl-3-méthyl-4-butylaminopyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.

On dissout 32,8 g (0,1 mole) d'éthylester d'acide 4-éthoxy-1-(2-furyl)méthyl-3-méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique dans 100 ml de dioxanne et on chauffe à reflux pendant 5 heures avec 11 g (0,15 mole) de n-butylamine. On évapore alors à sec le solvant et on recristallise le résidu dans l'hexane; on obtient 25,5 g (rendement de 72%) d'éthylester d'acide 4-butylamino-1-(2-furyl)méthyl-3-méthyl-4-butylaminopyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique qui fond à 77°C.

#### B. Ethylester d'acide 4-butylamino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.

On met en suspension 17,8 g (0,05 mole) d'éthylester d'acide 4-butylamino-1-(2-furyl)méthyl-3-méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique et 11,1 g (0,1 mole) de bioxyde de sélénium dans 50 ml de diéthylèneglycoldiméthyléther et on chauffe à 160°C. On ajoute quelques gouttes d'eau et on maintient la température pendant 1,5 heure. Après refroidissement on filtre le mélange et on le dilue avec 20 ml d'eau. Il se forme des cristaux jaunes pâles d'éthylester d'acide 4-butylamino-3-méthyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique et on les recristallise dans l'éthanol; on obtient 10,2 g (rendement de 74%); il fond à 174-176°C.

#### Exemple 2:

#### 4-Butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-diéthylaminocarboxamide.

#### A (a) Diéthylester d'acide [[[1-(4-picolyl)-5-pyrazolyl]amino]méthylène]malonique.

On chauffe 174 g de 1-(4-picolyl)-5-aminopyrazole et 216 g de diéthylester d'acide éthoxyméthylénemalonique, en agitant, à 140°C, jusqu'à ce que la quantité théorique d'alcool soit chassée par distillation. Le mélange réactionnel cristallise au refroidissement. Après recristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 220 g de diéthylester d'acide [[[1-(4-picolyl)-5-pyrazolyl]amino]méthylène]malonique (rendement de 65%) qui fond à 95-97°C.

#### (b) Ethylester d'acide 4-hydroxy-1-(4-picolyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.

On chauffe 86 g (0,25 mole) de diéthylester d'acide [[[1-(4-picolyl)-5-pyrazolyl]amino]méthylène]malonique à 240°C pendant

15 minutes. On refroidit l'huile foncée et on ajoute 200 ml de méthanol. L'éthylester d'acide 4-hydroxy-1-(4-picolyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique cristallise à l'abandon; on obtient 33 g (rendement de 44%) qui fondent à 140°C.

**B (c) Ethylester d'acide 4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.**

On dissout 3 g (0,01 mole) d'éthylester d'acide 4-hydroxy-1-(4-picolyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique dans 20 ml d'acide acétique. On ajoute 2,2 g (0,02 mole) de bioxyde de sélénium et 2-3 gouttes d'eau. On chauffe le mélange à reflux pendant 30 minutes puis on le filtre. L'éthylester d'acide 4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique précipite au refroidissement. Après recristallisation dans l'acide acétique on obtient 1,8 g (rendement de 87%); il fond à 275°C.

**(d) Ethylester d'acide 4-éthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.**

On chauffe 4,1 g (0,02 mole) d'éthylester d'acide 4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique, 5,6 g (0,04 mole) de carbonate de potassium et 3,5 g (0,022 mole) d'iodure d'éthyle dans 30 ml de diméthylformamide en agitant, pendant 10 heures à 60°C. On sépare alors par filtration l'excès de carbonate de potassium et on ajoute 30 ml d'eau. L'éthylester d'acide 4-éthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique précipite et on le recristallise dans le méthanol; on obtient 2 g (rendement de 42,5%); il fond à 180°C.

**(e) Ethylester d'acide 4-butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.**

On traite 2,35 g (0,01 mole) d'éthylester d'acide 4-éthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique avec 2,2 g (0,03 mole) de butylamine à 90°C pendant une heure. On refroidit alors le mélange, on le dilue avec 20 ml d'eau et on sépare par filtration le précipité cristallin blanc. Après recristallisation dans le diéthyléther, on obtient 1,7 g (rendement de 72%) d'éthylester d'acide 4-butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique qui fond à 181°C.

**(f) Acide 4-butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.**

On traite 2,6 g (0,01 mole) d'éthylester d'acide 4-butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique avec 1,1 g d'hydroxyde de sodium dans 30 ml d'éthanol pendant 20 heures à la température ordinaire. On sépare le solvant sous vide et on dissout le résidu dans 10 ml d'eau. Après acidification avec l'acide acétique, l'acide 4-butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique se solidifie et on le sépare par filtration. On purifie le produit par recristallisation dans l'acide acétique; on obtient 1,9 g (rendement de 82%); il fond à 225°C.

**(g) 4-Butylamino-5-diéthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine.**

On chauffe à reflux 2,3 g (0,01 mole) d'acide 4-butylamino-1H-pyrazolo[3,4-b]-5-carboxylique avec 10 ml de chlorure de thionyle pendant 5 heures. On sépare alors sous vide l'excès de chlorure de thionyle, on dissout le résidu dans 20 ml de tétrahydrofurane sec et on ajoute 2 g de diéthylamine en refroidissant. On laisse reposer le mélange pendant 24 heures, puis on évapore à sec le solvant et on ajoute 20 ml d'eau au résidu. On filtre la 4-butylamino-5-diéthylaminocarbonyl-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine et on la recristallise dans l'acétate d'éthyle pour obtenir 2,1 g (rendement de 70%) qui fondent à 130°C.

**Exemple 3:**

*Ethylester d'acide 4-(2-cyclohexylidène)hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.*

**5 (a) Ethylester d'acide 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.**

On chauffe à reflux 20,7 g (0,1 mole) d'éthylester d'acide 4-hydroxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique pendant 5 heures avec 100 ml d'oxychlorure de phosphore. On chasse par distillation l'excès d'oxychlorure de phosphore et on verse le résidu huileux sur de la glace. Après neutralisation avec de l'ammoniac aqueux, l'éthylester d'acide 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique se sépare et on le recristallise dans l'éthanol; on obtient 10,5 g (rendement de 47%) qui fondent à 169-171°C.

**(b) Ethylester d'acide 4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.**

On dissout 5,6 g (0,025 mole) d'éthylester d'acide 4-chloro-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique dans 10 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 15 minutes avec 1 ml d'hydrate d'hydrazine. Après l'addition de 50 ml d'eau, l'éthylester d'acide 4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique se sépare et on le recristallise dans le butanol; on obtient 3,5 g (rendement de 64%) qui fondent à 350°C.

**(c) Ethylester d'acide 4-(2-cyclohexylidène)hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique.**

On met en suspension 2,21 g (0,01 mole) d'éthylester d'acide 4-hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine-5-carboxylique dans 5 ml d'acide acétique. On ajoute 1 g de cyclohexanone et on chauffe le mélange à reflux pendant 10 minutes. On ajoute 10 ml d'eau. Après refroidissement la 4-(2-cyclohexylidène)hydrazino-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine précipite et on la recristallise dans l'acide acétique; on obtient 2,2 g (rendement de 73%) qui fondent à 265°C avec décomposition.

**Exemple 4:**

*5-Benzoyl-4-(2-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine.*

**A (a) Ethylester d'acide [[[1-(2-furyl)méthylpyrazolyl]-amino]méthylène]benzoylacétique.**

On chauffe 163 g (1 mole) de 1-(2-furyl)méthyl-5-aminopyrazole et 248 g (1 mole) d'éthylester d'acide éthoxyméthylènebenzoylacétique à 130°C jusqu'à ce qu'il ne distille plus d'alcool (approximativement 1 heure). Le résidu huileux cristallise, et après refroidissement et recristallisation dans l'hexane on obtient 310 g (rendement de 85%) d'éthylester d'acide [[[1-(2-furyl)méthyl-5-pyrazolyl]amino]méthylène]benzoylacétique qui fond à 75-77°C.

**(b) 5-Benzoyl-4-hydroxy-1-(2-furyl)méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine.**

On dissout 36,5 g d'éthylester d'acide [[[1-(2-furyl)méthyl-5-pyrazolyl]amino]méthylène]benzoylacétique dans 50 ml de diphényl-éther et on chauffe à reflux à 260°C pendant 30 minutes. Après distillation du solvant, on obtient une huile foncée qui cristallise après l'addition de méthanol. Après recristallisation on obtient 20 g (rendement de 61%) de 5-benzoyl-4-hydroxy-1-(2-furyl)méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine qui fond à 102°C.

**(c) 5-Benzoyl-4-éthoxy-1-(2-furyl)méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine.**

On dissout 3,3 g (0,01 mole) de 5-benzoyl-4-hydroxy-1-(2-furyl)méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine dans 20 ml de diméthylformamide. On ajoute 2,8 g de carbonate de potassium et 3,1 g d'iodure d'éthyle et on chauffe le mélange pendant 12 heures à

60°C. On filtre l'excès de carbonate de potassium et on ajoute de l'eau. La 5-benzoyl-4-éthoxy-1-(2-furyl)méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine précipite et on la recrystallise dans l'hexane; on obtient 3 g (rendement de 86%) qui fondent à 70°C.

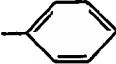
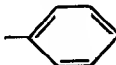
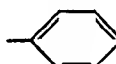

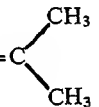

**B (d) 5-Benzoyl-4-éthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine.**

On dissout 1,7 g (0,005 mole) de 5-benzoyl-4-éthoxy-1-(2-furyl)méthylpyrazolo[3,4-b]pyridine dans 5 ml de diéthylèneglycoldiméthyléther; on ajoute 1,1 g de bioxyde de sélénium et on chauffe le mélange, en agitant, à 160°C. Après avoir ajouté une goutte d'eau, on maintient la température pendant une heure. On filtre le mélange à chaud et la 5-benzoyl-4-éthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine précipite lors du refroidissement. Après recrystallisation dans le butanol on obtient 1 g (rendement de 77%) qui fond à 195-197°C.

5 (e) 5-Benzoyl-4-(2-amino-butyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine.

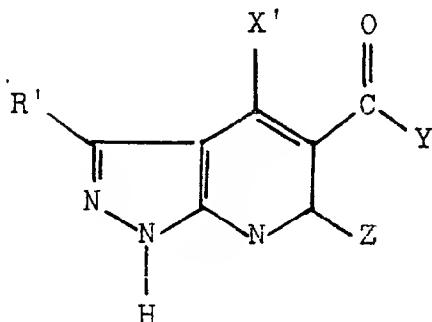
On chauffe à reflux 0,65 g (0,0025 mole) de 5-benzoyl-4-éthoxy-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine avec 1 ml de butylamine pendant 10 minutes. On refroidit le mélange et on ajoute 10 ml d'eau. La 5-benzoyl-4-(2-aminobutyl)-1H-pyrazolo[3,4-b]pyridine précipite, on la filtre et on la recrystallise dans le butanol; on obtient 1,1 g (rendement de 76%) qui fond à 175°C.

En procédant comme dans l'exemple indiqué dans la dernière colonne, on prépare les composés de formule IA suivants :

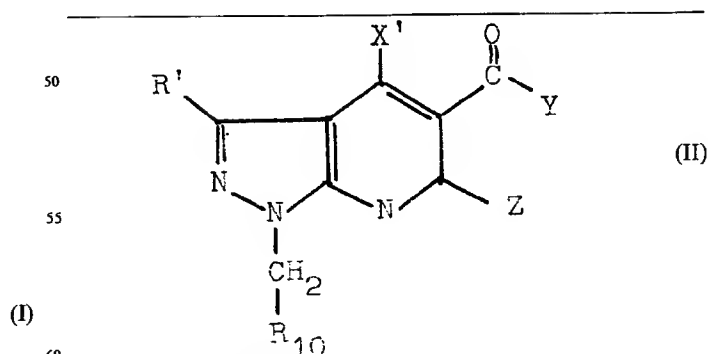
R	X	Y	P.f. °C	Procédé selon l'exemple
H	-OH		300°	4
H	-NH <sub>2</sub>		280°	4
H	HNC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>		212°	4
H <sub>3</sub> C	HN-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-OH	245-250°	2
H	HN- 	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	224°	1
H <sub>3</sub> C	-OH	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	275°	2
H	HNC <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	HN-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	227°	2
H	-N-N=C- 	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	285°	3
H	-N-N=C- 	-OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	270°	3

# REVENDEICATION

Procédé de préparation d'un composé de formule



dans laquelle R' et Z sont chacun un atome d'hydrogène ou un substituant, X' est un substituant et Y est un substituant, caractérisé en ce qu'on oxyde un composé de formule



dans laquelle R<sub>10</sub> est un radical aryle ou hétérocyclique au moyen d'un oxyde métallique.

## SOUS-REVENDEICATIONS

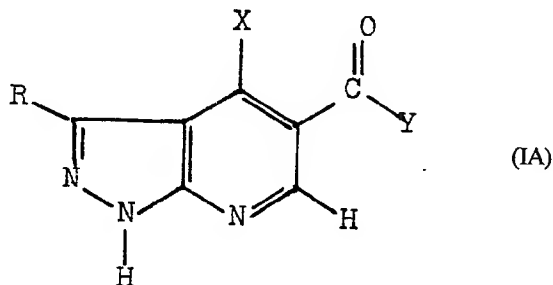
1. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce que l'oxyde métallique est le bioxyde de sélénium.

2. Procédé selon la revendication ou la sous-revendication 1, caractérisé en ce que, dans les formules I et II, X' est un substituant hydroxy, halogéno ou alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>.

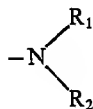
3. Procédé selon la revendication et la sous-revendication 2, caractérisé en ce que, dans la formule II, R<sub>10</sub> est un radical aryle mono- ou bicarbocyclique.

4. Procédé selon la revendication et la sous-revendication 2, caractérisé en ce que, dans la formule II, R<sub>10</sub> est un radical hétérocyclique ayant 5 ou 6 membres et contenant un ou deux atomes d'azote ou un atome de soufre ou un atome d'oxygène.

5. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule

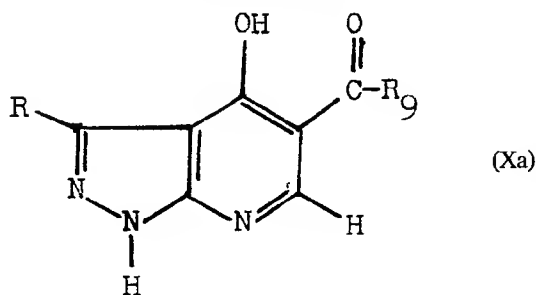


dans laquelle: R est un atome d'hydrogène, un radical phényle ou alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>; X est un groupe hydroxyle, un atome d'halogène, de préférence chlore, un groupe alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> ou un groupe amino de formule

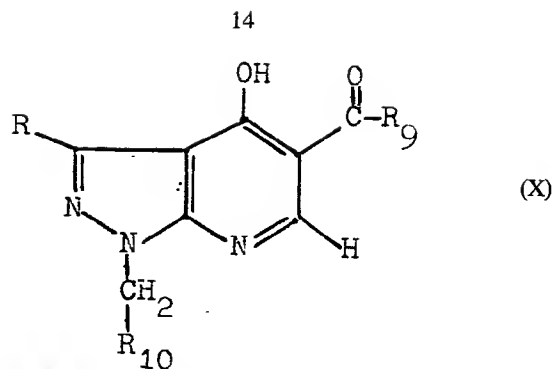


dans laquelle R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> sont chacun de l'hydrogène, un groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, alcényleen C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, alcanoylen en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, phényle éventuellement substitué, phényl-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>)-di-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>)-amino-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>)-amino-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>) ou phényl-(alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>) être substitué; R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> pouvant également former avec l'atome d'azote un hétérocycle ayant 5 ou 6 membres, et Y est un groupe hydroxy, alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> ou phényle éventuellement substitué.

6. Procédé selon la revendication et la sous-revendication 5, pour la préparation d'un composé de formule



dans laquelle R a la signification donnée à la sous-revendication 5 et R<sub>9</sub> est un groupe alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> ou phényle éventuellement substitué, caractérisé en ce qu'on chauffe un composé de formule



avec le bioxyde de sélénium.

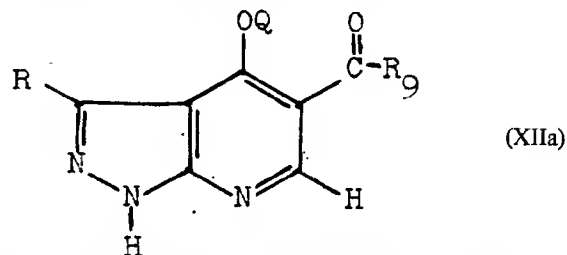
7. Procédé selon la revendication et une des sous-revendications 5 et 6, caractérisé en ce que, dans les formules II et X, R<sub>10</sub> est un radical furyle.

8. Procédé selon la revendication et une des sous-revendications 5 et 6, caractérisé en ce que, dans les formules II et X, R<sub>10</sub> est un radical pyridyle.

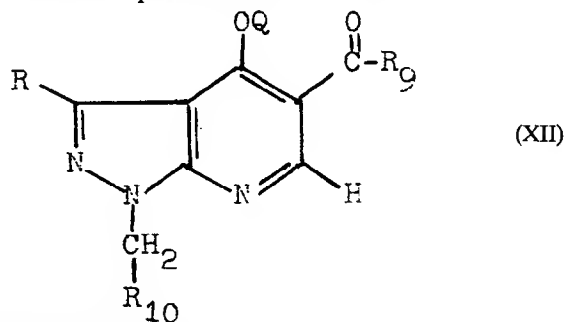
9. Procédé selon les sous-revendications 6 et 8, caractérisé en ce que, dans les formules X et Xa, R<sub>9</sub> est un radical alcoxy en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> et R est de l'hydrogène.

10. Procédé selon la sous-revendication 9, caractérisé en ce que R<sub>9</sub> est un groupe éthoxy.

11. Procédé selon la revendication et la sous-revendication 5, pour la préparation d'un composé de formule



dans laquelle R a la signification donnée à la sous-revendication 5, R<sub>9</sub> est un radical alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> ou phényle éventuellement substitué, et Q est un radical alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>, caractérisé en ce qu'on chauffe un composé de formule



avec le bioxyde de sélénium.

12. Procédé selon la sous-revendication 11, caractérisé en ce que dans la formule XII R est un atome d'hydrogène et R<sub>10</sub> est un groupe furyle.

13. Procédé selon la sous-revendication 11, caractérisé en ce que, dans la formule XII, R est un atome d'hydrogène, R<sub>10</sub> est un groupe furyle et R<sub>9</sub> est un groupe phényle.

14. Procédé selon la sous-revendication 11, caractérisé en ce que, dans la formule XII, R est un atome d'hydrogène, R<sub>10</sub> est un groupe furyle, R<sub>9</sub> est un groupe phényle et le groupe alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub> est un groupe éthyle.

15. Procédé selon la revendication, caractérisé en ce qu'on éthérifie le groupe -OH d'un composé obtenu portant ce groupe en position 4, pour préparer un éther d'alcoyle en C<sub>1</sub> à C<sub>7</sub>.